

**WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN
ANTILYMPHOZYTENSERUM UND DER
NEBENNIERENRINDE**

Erhard Kiffner

1972

AUS DEM INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE CHIRURGIE
(Prof. Dr.med. Dr.h.c. W. Brendel)
AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Prof. Dr. Dr.h.c. R. Zenker)

WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN ANTILYMPHOZYTENSERUM UND
DER NEBENNIERENRINDE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erhard Kiffner
aus Wertheim

1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Brendel

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Pichelmaier

Dekan: Prof. Dr. Spamm

Tag der mündlichen Prüfung: 4.7.1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methode	2
C. Ergebnisse	5
I Überlebensrate nach ALS bei adrenalectomierten Ratten	5
II Der Einfluß der Adrenalectomie auf die Transplantatimmunität	5
III Die ALS Wirkung auf die Transplantatüberlebenszeit adrenalectomierter Ratten	8
IV Immunsuppression bei intakten Tieren mit ALS, Aldosteron und einer reduzierten Prednisolondosis	13
V Die Wirkung von Aldosteron auf die Bildung humoraler Antikörper	14
Zusammenfassung der Ergebnisse	16
D. Diskussion	17
I Überlebensversuche	17
II Transplantatreaktion adrenalectomierter Ratten	18
E. Zusammenfassung	24
F. Literaturverzeichnis	25

A. EINLEITUNG

Der therapeutische Wert von Glukokortikosteroiden bei immunsuppressiver Behandlung ist seit den Arbeiten von MEDAWAR, BILLINGHAM, KROHN und SPARROW (11, 47, 48, 59, 82) allgemein anerkannt. Umstritten ist jedoch, welche Bedeutung die Nebenniere für die Transplantatimmunität hat. So sahen MEDAWAR und SPARROW (61) bei adrenalektomierten Tieren eine unverändert lange Transplantatüberlebenszeit, während GRAFF et al. (36) und PELCZARSKA et al. (64) nach Adrenalektomie eine beschleunigte Abstoßung beobachteten. Darüber hinaus liegen Befunde von JEEJEEBOY et al. (41) und von LANCE und MEDAWAR (49) vor, die vermuten lassen, daß die Nebenniere in den ALS-Wirkungsmechanismus eingreift. So konnte JEEJEEBOY (41) bei adrenalektomierten Ratten keine Lymphopenie erzeugen. LANCE (49) beobachtete bei adrenalektomierten Mäusen ein rasches Wiederansteigen der langlebigen Lymphozyten trotz ALS Gabe.

Da eine Beteiligung der Nebennierenmarkhormone an immunologischen Vorgängen ausgeschlossen werden kann (20, 64), ist es Ziel der vorliegenden Untersuchung, herauszufinden in wie weit

1. die Adrenalektomie die Transplantat-Reaktion beeinflusst
2. ob die Substitution adrenalektomierter Ratten mit Gluko- und Mineralokortikosteroiden mögliche Veränderungen der Transplantat-Reaktion "normalisiert" und
3. wie ALS bei nebennierenlosen Tieren die Immunantwort beeinflusst.

Vor allem die letzte Frage ist von Interesse, da die ALS-Wirkung bei intakten Tieren durch Glukokortikosteroide erheblich verstärkt werden kann (80). Das Mineralokortikosteroid, Aldosteron, wurde in diese Untersuchung miteinbezogen, da gezeigt werden konnte, daß es ähnlich wie die Glukokortikosteroide bei intakten Tieren immunsuppressiv (83) und synergistisch zu ALS wirkt (80).

Material und Methode

Tiermaterial: Die Versuche wurden an männlichen, koloniegezüchteten Albinoratten (Sprague-Dawley) der Tierzucht Hagemann, Lemgo, im Gewicht von 230-260g durchgeführt. Die adrenaletomierten Tiere wurden während des Versuches in Einzelkäfigen gehalten, die Nahrung bestand aus Altromin^R Trockenfutter und 0,9% NaCl Lösung ad libitum.

Versuchsablauf: 12 Tage vor der Hautübertragung wurden die Tiere in Choralhydratnarkose (360mg/kg) beiderseits adrenaletomiert. Der Zugang zu den Nebennieren erfolgte von dorsal.

Die vollständige operative Entfernung des Nebennierengewebes wurde 8 Tage später durch die Wasserretention nach oraler Belastung gesichert. Hierzu werden die Tiere dreimal in dreistündigen Intervallen mit 13ml einer 0,45% NaCl Lösung peroral mit der Magenschlundsonde belastet. Der Urin der Tiere wurde in Diuresekäfigen fraktioniert gesammelt und sein Volumen bestimmt. Überstieg die Gesamturinmenge eines Tieres nach 9stündiger Sammelzeit 21ml, so wurde es nicht verwendet.

2 bis 4 Tage später wurde den Tieren allogene Haut transplantiert. Dazu wurde dem Empfängertier nach vollständiger Enthaarung der Rückenhaut^{*)}, zwei kreisrunde Hautlappen (Durchmesser 1,5 cm) paralumbal entnommen, wovon der linke Hautlappen autolog nach rechts paralumbal als technische Kontrolle übertragen wurde. Der linke Defekt wurde mit allogener Haut gedeckt. Als Spender dienten schwarze BD 6 Inzuchtratten. Alle Transplantate wurden mit einem Gewebeklebstoff^{**)} fixiert.

Mit diesen Tieren wurden folgende Kollektive gebildet:

A Unbehandelte Kontrolltiere

B Aldosteron 2x1mg/kg

C Prednisolon^{***)} 2x2mg/kg

^{*)} Pilca, Olivin

^{**)} Histoacryl-N-blau, F. Braun, Melsungen

^{***)} Soludecortin, E. Merck

D Aldosteron^{*)} 2x1mg/kg und Prednisolon 2x2mg/kg

E Aldosteron 2x1mg/kg und 1ml ALS am 1. +3. +5.Tag

F Aldosteron 2x2mg/kg und 1ml ALS am 1. +3. +5.Tag

G Prednisolon 2x2mg/kg und 1 ml ALS am 1. +3. +5. Tag

J Aldosteron 2x1 mg/kg und Prednisolon 2x2mg/kg und 1 ml ALS am 1. +3. +5. Tag

K Spirolactone^{**)} 1x10mg/kg

L 1ml Kaninchennormalserum am 1. +3. +5. Tag

Die Behandlung mit Steroiden setzte am Tage 0, das heißt am Tage der Transplantation ein.

ALS, Kaninchenantirattenlymphozytenserum, wurde in üblicher Weise gewonnen (66, 53) : nach mehrmaliger Immunisation mit Ductus thoracicus Lymphozyten von Ratten wurden die Kaninchen entblutet.

Das Kaninchennormalserum wurde durch Entbluten unbehandelter Tiere gewonnen.

Die Seren wurden eine halbe Stunde bei 56 C inaktiviert, anschließend wurden die hämagglutinierenden Antikörper durch Absorption mit Rattenerythrozyten im Verhältnis 1:1 eliminiert; bis zum Gebrauch wurden die Seren dann bei -20 C gelagert.

An den adrenalektomierten Tieren wurden darüber hinaus noch Versuche durchgeführt, die Hinweise für die mögliche toxische ALS-Wirkung bringen sollten. Diesen Tieren wurde 1ml ALS, NKS oder ein Gewebshomogenat intra-peritoneal injiziert. Die Homogenate wurden aus allogenen Gewebe hergestellt: Ratten wurden die Mesenteriallymphknoten und der Thymus oder Muskelgewebe entnommen, gewogen, mit Ultraturrax homogenisiert, in 0,9% NaCl Lösung suspendiert und in einer Dosierung von 1g/Ratte (ausgehend vom Frischgewicht) i.p. injiziert.

An intakten Tieren wurde der mögliche Einfluß von Aldosteron auf die Bildung humoraler Antikörper untersucht: dazu wurden Ratten mit je 10^9 Ham-

*) Aldocorten, Ciba

**) Aldactone pro injectione, Boehringer Mannheim

melerythrozyten i.p. immunisiert und die Menge der gebildeten hämagglutinierenden Antikörper unter Aldosteron-Behandlung (2 x 1 mg/kg) wurden im Serum dieser Tiere nach 13-tägiger Behandlung bestimmt.

Die Beurteilung der Transplantate.

Die Beurteilung der Transplantate erfolgte makroskopisch. Ein Transplantat galt als abgestoßen, wenn 90% seiner Oberfläche verfärbt und verhärtet war. Da die vorausgehenden Zeichen wie Entzündung und Ödem makroskopisch gut erkennbar sind, ist der Verlauf und der Zeitpunkt der Abstoßung relativ leicht zu beurteilen.

Dieses Verfahren hat sich seit seiner Einführung durch MEDAWAR et al. (11) bewährt und erlaubt genaue Aussagen, zumal ein autologes Kontrolltransplantat bei jedem einzelnen Tier mögliche technische Mängel aufdeckt.

Ergebnisse

I. Überlebensrate nach ALS bei adrenaletomierten Ratten

Im Gegensatz zu intakten Tieren, die heterologes ALS ohne sichtliche Nebenwirkungen vertragen (80), sterben adrenaletomierte Ratten 3-6 Stunden nach einer einzigen ALS Injektion. Wird diesen Tieren jedoch neben ALS gleichzeitig Aldosteron oder Prednisolon verabreicht so überleben alle Versuchstiere die ALS Injektion.

Die toxische ALS Wirkung bei adx Tieren ist sehr wahrscheinlich spezifisch; dafür sprechen die Ergebnisse nach der Injektion von Kaninchennormalserum (1x gegen Rattenerythrozyten absorbiert), das von den adx Tieren wesentlich besser vertragen wird als ALS, wie aus der Überlebensrate- und -zeit hervorgeht.

Ein Homogenat aus allogenem lymphatischen Gewebe (Thymus und Mesenteriallymphknoten) ist für adx Ratten ebenfalls toxisch. Nach intra-peritonealer Injektion sterben alle Tiere etwa im gleichen Zeitraum wie nach ALS Applikation. Dagegen ist allogenes Muskelhomogenat (Gluteus und Psoas) wesentlich weniger toxisch: nur eines von 8 Tieren stirbt nach der Injektion.

Tabelle: Überlebensrate adrenaletomierter Ratten

N	Behandlung	überlebende Tiere
10	ALS	0
8	LN-Homogenat	0
8	NKS	7
8	Muskelhomogenat	7

II. Der Einfluß der Adrenaletomie auf die Transplantatimmunität

- a) Bei der gewählten Versuchsanordnung, dem Vergleich der adrenaletomierter Tiere mit intakten Tieren (80) desselben Stammes, hat die Adrenaletomie allein keinen Einfluß auf die Überlebenszeit der trans-

plantierten, allogenen Hautlappen. Adrenalektomierte Ratten stoßen ihre Transplantate zum gleichen Zeitpunkt, im Mittel nach 10 Tagen, wie unbehandelte Kontrollen ab.

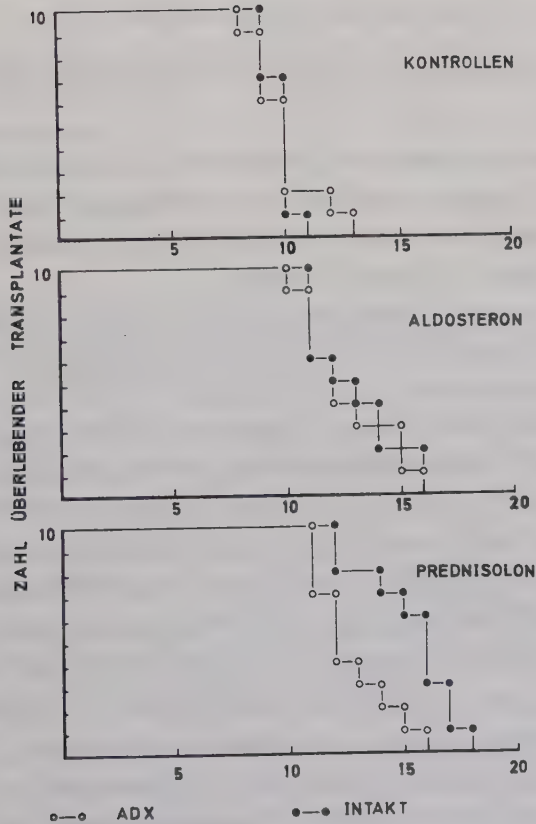
b) Immunsuppression bei adrenalektomierten Tieren

Die Behandlung mit Aldosteron in der Dosierung von 2x1 mg/kg führt bei adrenalektomierten Ratten zu einer mäßigen Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit auf 12,7 Tage. Wesentliche Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Ödeme, ließen sich durch regelmäßige Gewichtskontrollen nicht nachweisen. Intakte Tiere (80) stoßen ihre Transplantate unter der gleichen Aldosterondosis im Mittel nach 13,7 Tagen ab. Sichtbare Nebenwirkungen konnten auch hierbei nicht beobachtet werden.

- c) Wird das Mineralokortikosteroid, Aldosteron, durch das Glukokortikosteroid, Prednisolon, ersetzt, so ist ebenfalls eine Verzögerung der der Transplantatabstoßung zu verzeichnen. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit beträgt bei dieser Behandlung bei adrenalektomierten Ratten 12,6 +0,5 bei intakten (80) 15,3 Tage.

Abbildung 1:

Vergleich der Überlebenszeit allogener Hauttransplantate bei intakten und adrenaletomierten Ratten. Die behandelten Empfängertiere erhielten täglich 2×1 mg/kg Aldosteron oder 2×2 mg/kg Prednisolon.



III. Die ALS WIRKUNG auf die Transplantatüberlebenszeit adrenalektomierter Ratten

Wie bereits erwähnt, ist die Beurteilung der ALS Wirkung auf die Überlebenszeit allogener Hauttransplantate bei adrenalektomierten Ratten ohne zusätzliche Steroids substitution wegen der toxischen ALS Wirkung nicht möglich. Immerhin erlaubt der Vergleich zwischen ALS behandelten jedoch mit Nebennierensteroiden substituierten adx Ratten und identisch behandelten intakten Tieren eine Reihe interessanter Schlüsse zu ziehen.

a) Die ALS Wirkung bei adrenalektomierten Ratten unter Aldosteron-Substitution

Bei gleichzeitiger Aldosterongabe überleben 70% der Versuchstiere die erste ALS-Injektion nicht. Immerhin vertragen die Überlebenden 30% auch die folgenden 2 ALS-Injektionen. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit dieses Kollektives beträgt 8,6 Tage.

Nach Erhöhung der Aldosterondosis auf das Doppelte (2x2mg/kg) überleben alle adx Tiere die ALS-Injektionen, und die mittlere Transplantatüberlebenszeit steigert sich auf nunmehr 12,1 Tage. Auch unter dieser extrem hohen Aldosterondosis konnten keine wesentlichen Nebenwirkungen dieses Mineralokortikosteroids beobachtet werden. Bei intakten Tieren (80) kann nach gleichzeitiger ALS Gabe (1ml am 1. 3. und 5. Tag) und Aldosteron (2x1mg/kg/Tag) eine synergistische immunsuppressive Wirkung beider Komponenten nachgewiesen werden. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit beträgt hierbei 23,3 Tage. Dies bedeutet gegenüber den durch die beiden Komponenten allein erzielten mittleren Transplantatüberlebenszeiten von 13,7 nach Aldosteron und 18,3 Tagen nach ALS eine statistisch signifikante Steigerung $p = 0,05$ (Student T Test). Diese Ergebnisse an intakten Tieren stehen in starkem Kontrast zu den an adrenalektomierten beobachteten Überlebenszeiten von 8,6 Tagen nach ALS und 2x1mg/kg Aldosteron bzw. 12,1 nach ALS und 2x2/kg Aldosteron.

b) Die ALS Wirkung bei adrenaletomierten Ratten unter Prednisolon-Substitution

Die Substitution mit 2x2mg/kg Prednisolon bewirkt, daß 80% der adrenaletomierten Tiere die ALS-Injektion überleben. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit kann aber nicht in gleicher Weise gesteigert werden verglichen mit Kollektiv E(Aldosteron und ALS), sie beträgt $8,3 \pm 0,8$ Tage.

Bei intakten Tieren ist dagegen nach Prednisolon und ALS ebenfalls ein Synergismus der immunsuppressiven Wirkung festzustellen, die wesentlich ausgeprägter wie nach der Kombination ALS und Aldosteron ist; ALS und Prednisolon ist bei diesen Versuchen die wirksamste Transplantatverlängernde Maßnahme! Die mittlere Transplantatüberlebenszeit beträgt $32,0 \pm 0,7$ Tage. Das bedeutet, daß bei adrenaletomierten Tieren bei identischer Behandlung die Abstoßungsreaktion in einem viertel der Zeit abläuft.

c) Die ALS Wirkung bei adrenaletomierten Ratten unter kombinierter Aldosteron und Prednisolon Substitution

Nach kombinierter Behandlung mit 2x1mg/kg Aldosteron und 2x2mg/kg Prednisolon überleben 100% der ALS behandelten adrenaletomierten Tiere. Die Transplantatüberlebenszeit ist hier gegenüber den nur mit den beiden Steroiden behandelten adx Tieren mäßig, jedoch nicht signifikant verlängert, sie beträgt $14,9 \pm 1,0$ Tage gegenüber 13,9 Tagen. Intakte Tiere tolerieren ihre Transplantate bei gleicher Behandlung (ALS, Aldosteron und Prednisolon) $30,8 \pm 1,7$ Tage, bei alleiniger Verabreichung der Steroid-Kombination $15,4 \pm 0,4$ Tage.

Abbildung 2: Adx Tiere

Vergleich der Überlebenszeiten allogener Hauttransplantate nach Behandlung mit Aldosteron bzw. Prednisolon, und deren jeweiliger Kombination mit ALS. Neben der Transplantatüberlebenszeit ist der Abbildung auch die Überlebensrate nach alleiniger ALS-Injektion zu entnehmen. (Dosierung siehe Methodik)

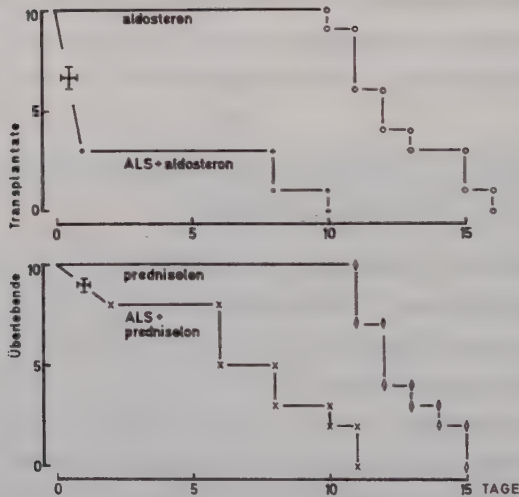


Abbildung 3:

Die Transplantatüberlebenszeit allogener Hauttransplantate bei adrenaletomierten Ratten bei Aldosteronbehandlung ($2 \times 2 \text{ mg/kg}$) und ALS bzw. nach ALS und kombinierter Aldosteron ($2 \times 1 \text{ mg/kg}$) Prednisolon ($2 \times 2 \text{ mg/kg}$) Behandlung im Vergleich mit unbehandelten Kontrollen, und ALS Prednisolon bzw. ALS Aldosteron behandelten adx Ratten.

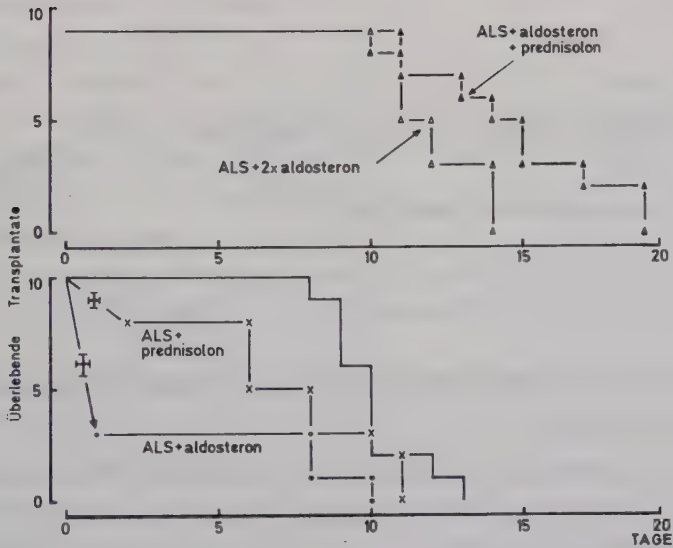
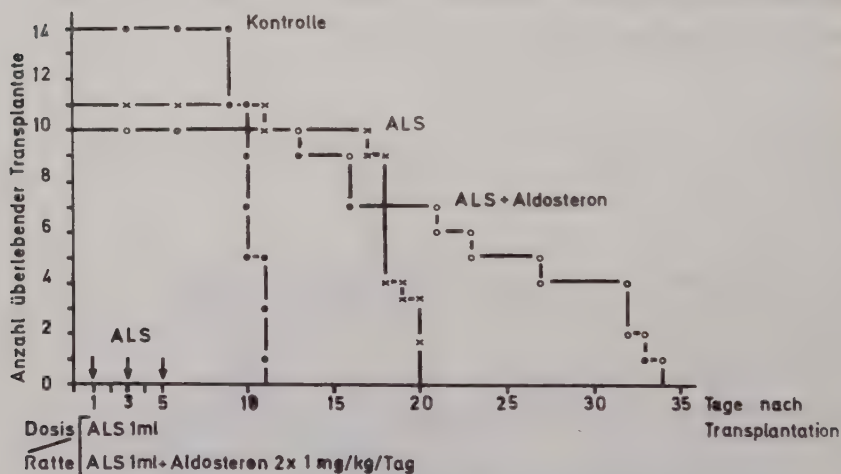


Abbildung 4: (81)

Transplantatüberlebenszeit bei intakten Tieren nach ALS und ALS Aldosteronbehandlung. (Dosierung siehe Abbildung)



d) Die Behandlung adrenalektomierter Tiere mit Kaninchennormalserum und Spironolactone

Um die Spezifität der ALS bedingten Beeinflussung der Überlebenszeit allogener Hauttransplantate zu sichern, wurden Versuche mit adrenalektomierten Ratten durchgeführt, die nach der Transplantation allogener Haut mit 1ml Kaninchennormalserum am 1. 3. 5. Tag behandelt wurden. Dieses Serum beeinflusste im Gegensatz zu ALS die Abstoßungsreaktion in keiner Weise; die mittlere Transplantatüberlebenszeit betrug wie bei unbehandelten Kontrollen 10 Tage.

Zum gleichen Ergebnis führte die Applikation von Aldactone, einem Aldosteronantagonist der Spironolactongruppe, obwohl an intakten Tieren gezeigt werden konnte (80), daß diese Verbindung transplantatverlängern-

de Eigenschaften besitzt.

IV. Immunsuppression bei intakten Tieren mit ALS, Aldosteron und einer reduzierten Prednisolondosis

Eine langdauernde Immunsuppression mit Glukokortikosteroiden muß häufig wegen schwerwiegender Nebenwirkungen abgebrochen werden, deshalb wurde die Möglichkeit geprüft, ob ein teilweiser Ersatz der Glukokortikosteroide durch Aldosteron ohne Wirkungsverlust durchführbar ist. Hierzu wurden drei Kollektive intakter Ratten, denen allogene Haut übertragen wurde, gebildet.

Ein Kollektiv wurde mit 1ml ALS/Tier am 1. 3. und 5. Tag behandelt, dem 2. Kollektiv wurde zusätzlich eine reduzierte Prednisolondosis ($2 \times 0,5 \text{ mg/kg}$) verabreicht und dem dritten Kollektiv wurde zusätzlich zu ALS und der reduzierten Prednisolondosis Aldosteron ($2 \times 1 \text{ mg/kg}$) gegeben. Die Prednisolondosis hatte allein keinen zusätzlichen Einfluß auf die Transplantatüberlebenszeit, verglichen mit den nur ALS behandelten Tieren (22,7 ALS und 23 Tage ALS und Prednisolon).

Erst die zusätzliche Aldosterongabe erhöht die mittlere Überlebenszeit deutlich von 23,7 Tagen (ALS + $1/4$ der Prednisolondosis) $2 \times 2 \text{ mg/kg}$) auf 29,7 Tage.

Abbildung 5:

Transplantatüberlebenszeit allogener Hauttransplantate bei intakten Ratten nach Behandlung mit ALS, ALS und einer reduzierten Prednisolondosis ($2 \times 0,5 \text{ mg/kg}$) und ALS, Prednisolon ($2 \times 0,5 \text{ mg/kg}$) und Aldosteron ($2 \times 1 \text{ mg/kg}$).

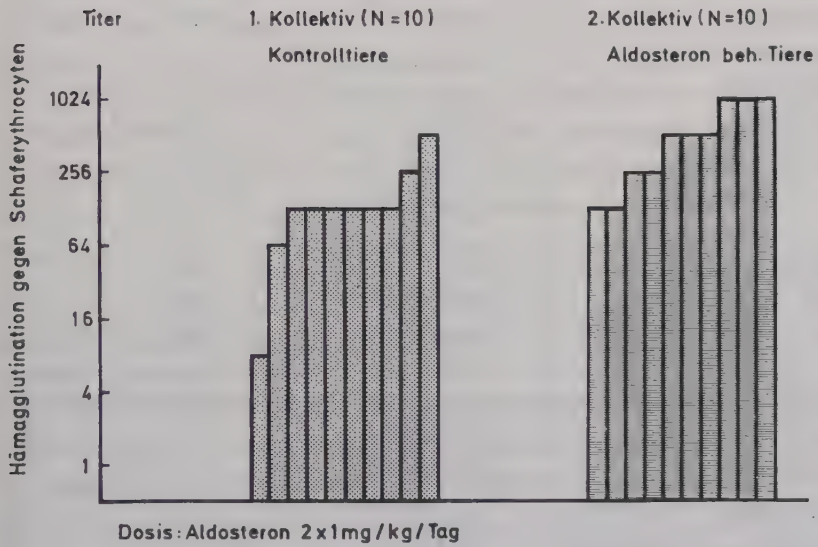


V. Wirkung von Aldosteron auf die Bildung humoraler Antikörper

Um weitere Aufschlüsse über die transplantatverlängernde Wirkung des Aldosterons zu gewinnen, prüfte man seine Fähigkeit, die Bildung humoraler Antikörper zu beeinflussen; gleichzeitig mit der Immunisation mit 10^9 Hammelerythrozyten setzte die Behandlung mit Aldosteron ($2 \times 1 \text{ mg/kg}$) ein und wurde über einen Zeitraum von 14 Tagen fortgeführt. Danach wurden die Tiere entblutet und der Hämagglutinationstiter gegen Hammelerythrozyten wurde im Serum jedes Tieres bestimmt. Gegenüber einer unbehandelten, immunisierten Vergleichsgruppe konnte nach Aldosteronbehandlung kein Unterschied in der Titerhöhe festgestellt werden.

Abbildung 6:

Titerhöhe der hämagglutinierenden Antikörper bei Kontrollen und bei Aldosteron behandelten Tieren.



Zusammenfassung der Ergebnisse

Wirkung von ALS und Steroiden auf die Transplantatüberlebenszeit bei adrenaletomierten und intakten Tieren.

1. Adrenaletomierte Tiere.

Behandlung	mittlere Überlebenszeit	N Versuchs- beginn	Versuchs- ende
Kontrolle	$10,0 \pm 0,5$	10	10
Aldosteron	$12,6 \pm 0,7$	10	10
Prednisolon	$12,6 \pm 0,5$	10	10
Aldosteron + Prednisolon	$13,9 \pm 0,7$	10	10
Spironalacton	$10,5 \pm 0,5$	9	4
ALS, Aldosteron	$8,7 \pm 0,7$	10	3
ALS Prednisolon	$8,3 \pm 0,8$	10	8
ALS, Aldosteron Prednisolon	$14,9 \pm 1,0$	9	9
ALS, 2x Aldosteron	$12,1 \pm 0,5$	9	9
NKS	$10,6 \pm 0,3$	8	5

2. Intakte Tiere (80)

Kontrolle	$10,1 \pm 0,2$	14
Aldosteron	$13,7 \pm 0,7$	12
Prednisolon	$15,3 \pm 0,7$	10
Aldosteron, Prednisolon	$15,4 \pm 0,4$	10
ALS	$18,6 \pm 0,3$	10
ALS, Aldosteron	$23,3 \pm 2,1$	10
ALS, Prednisolon	$32,0 \pm 0,7$	10
ALS, Prednisolon Aldosteron	$30,8 \pm 1,7$	10

Diskussion

I. Überlebensversuche

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß ALS für adrenaletomierte Ratten toxisch ist, während es von intakten Tieren ohne merkbliche Reaktion vertragen wird. Ähnliche Befunde konnten auch von anderen Autoren an Ratten, nicht jedoch an Mäusen, erhoben werden (41, 49, 57, 58). Dadurch wurden mehrere Fragen aufgeworfen:

1. Liegt eine allgemeine, unspezifische Überempfindlichkeit dieser Tiere gegenüber dem Serum vor, oder ist dieser Effekt spezifisch, d.h. an dessen Gehalt antilymphozytärer Antikörper gebunden? Eine allgemeine Überempfindlichkeit adrenaletomierter Tiere gegenüber Fremdserum konnte ausgeschlossen werden, da sie eine einmalige Injektion von 1ml Kaninchennormalserum reaktionslos vertragen (80), während eine einmalige ALS-Injektion (1ml) immer den Tod der adrenaletomierten Tiere zur Folge hat.

Erst bei mehrmaliger Gabe von Normalserum sind toxische Reaktionen zu beobachten, d.h. 4 von 8 Versuchstieren starben.

Die gleichzeitige Injektion von Aldosteron oder Prednisolon verhindert bei adrenaletomierten Ratten die akute Toxizität des ALS zu einem gewissen Grad. (80, 41) Diese Fähigkeit der beiden Nebennierensteroidoide könnte darauf hindeuten, daß bei intakten Tieren die Nebenniere, in Folge der ALS-Injektion, vermehrt Steroide ausschüttet. Da einige Autoren (31, 58) zeigen konnten, daß spezifisch nach ALS die Plasmagluccorticoide ansteigen, ist dies sehr wahrscheinlich. Dieser Stresseffekt des ALS könnte einen Teil der Befunde an den adx Ratten erklären. Ungeklärt ist jedoch die eigentliche Ursache der toxischen ALS-Wirkung. Da Kaninchennormalserum keine unmittelbaren, toxischen Reaktionen auslöst, erhebt sich die Frage, ob Toxizität mit der Lymphozyten-zerstörenden Eigenschaft des ALS (10, 52) in Zusammenhang zu bringen ist, d.h., daß eventuell Zellfragmente oder Metabolite, z.B. biogene Amine, freigesetzt werden, auf die intakte Tiere, aber nicht mehr adrenaletomierte, adaequat reagieren können.

Einzelne Versuche konnten diesen Verdacht erhärten; injiziert man nämlich

adx-Ratten ein Homogenat aus allogenem lymphatischen Gewebe (1g Thymus und Mesenteriallymphknoten), so hat dies ebenso wie nach der ALS-Injektion den Tod aller adx Tiere zur Folge: Wird dagegen allogenes Muskelhomogenat (1g Psoas und Gluteus) injiziert, stirbt nur eines von 8 Tieren. Erst bei Gabe der dreifachen Menge sterben 62% der Versuchstiere.

Die gleichzeitige Aldosterongabe nach alleiniger ALS oder Lymphgewebeshomogenat-Injektion steigert die Überlebensrate um 100%. Ähnliche protektive Eigenschaften dieses Steroids sind aus den Untersuchungen von BEIN und JAKES (8), HAYASAKA et al. (38) beim experimentellen Endotoxinschock bekannt. Werden die Versuchstiere einer zusätzlichen Belastung, wie Operationsstress und Narkose, bei der Transplantation unterworfen, so ist die protektive Wirkung der verabfolgten Aldosteron- und Prednisolon-Dosis geringer.

II. Transplantationsreaktion adrenaletomierter Ratten

Die weiteren Untersuchungen wurden an Ratten mit allogenem Hauttransplantaten durchgeführt. Diese wurden mit einem Gewebeklebstoff am Empfänger fixiert, eine mögliche Beeinflussung der Transplantatüberlebenszeit durch dieses Verfahren kann jedoch vernachlässigt werden, da sie alle Kollektive in gleicher Weise betrifft.

Die erhobenen Befunde zeigen, daß die Adrenaletomie allein keinen Einfluß auf die Abstoßungsreaktion allogener Hauttransplantate bei der Ratte hat.

(Kollektiv A) Dieses Ergebnis stimmt mit Befunden von MEDAWAR und SPARROW (61) überein, nicht jedoch mit denen von GRAFF et al. (36) und PELCZARSKA et al. (64), die als Folge der Adrenaletomie eine beschleunigte Abstoßungsreaktion beschreiben.

Die hemmende Wirkung der Glucocorticosteroide auf das lymphatische Gewebe gilt auf Grund zahlreicher Untersuchungen als gesichert. So ist nach Gabe dieser Nebennierenhormone eine Involution des Thymus zu beobachten (60, 25), die durch den Eingriff dieser Hormone auf Enzymaktivitäten erklärt werden kann. Glucocorticosteroide hemmen eine RNA Polymerase und aktivieren eine Ribonuclease. (26)

Auf Grund dieser Hemmung des lymphatischen Systems durch Glucocorticosteroide wäre nach dem Wegfall der Nebennierenrinde eine beschleunigte Abstoßung zu erwarten gewesen, zumal da gezeigt werden kann, daß nach erfolgter Adrenalectomie höhere Antikörpertiter vorhanden sind (20).

In Übereinstimmung mit MEDAWAR und SPARROW kann angenommen werden, daß die Immunantwort in dem beschriebenen Spender-Empfängersystem von vorneherein so stark ist, daß eine mögliche Beschleunigung durch die Adrenalectomie nicht feststellbar ist.

Erst die immunsuppressive Behandlung mit Steroiden läßt die Unterschiede der immunologischen Reaktionslage von adrenalectomierten und intakten Tieren hervortreten, weil die dadurch erzielte Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit, ähnlich wie eine Zeitlupenaufnahme, die Unterschiede in der Reaktionslage sichtbar werden läßt. So bewirkte die Adrenalectomie auch in den vorliegenden Versuchen eine Verkürzung der Transplantatüberlebenszeit, wenn die Immunantwort durch die Steroidbehandlung abgeschwächt war.

Befunde von KROHN (47/48), der in einem immunologisch schwächeren System (Transplantation male-female) nach Adrenalectomie eine Beschleunigung der Transplantatabstoßung findet, stützen diese Ansicht.

Die Immunsuppression wurde in diesen Versuchen mit dem Glukokortikoid, Prednisolon und dem Mineralkortikosteroid, Aldosteron, das über seine antitoxischen Eigenschaften hinaus auch immunsuppressiv wirksam ist (83, 80), durchgeführt. Die vorliegenden Befunde über die Verzögerung der Abstoßung allogener Hauttransplantate durch Aldosteron bestätigen die von TODD (83) mitgeteilten Ergebnisse. Welche Wirkungsmechanismen hierbei eine Rolle spielen ist noch nicht geklärt, jedoch scheint die humorale Immunantwort durch Aldosteron nicht beeinflußt zu werden, wie die Titerhöhe der hämagglutinierenden Antikörper nach Immunisation mit Hammelerythrozyten unter Aldosteronbehandlung zeigt.

Gegensätzliche Befunde wurden von PELCZARSKA (64) erhoben. Er konnte mit einer Aldosterondosis, die allerdings circa $\frac{1}{1000}$ der hier gebrauchten war, keinerlei immunsuppressive Wirkung feststellen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, daß durch Aldosteron eine Verlängerung der Trans-

plantatüberlebenszeit erzielt werden kann, die die mit Prednisolon vergleichbar ist: Durch Aldosteron oder Prednisolon wird bei adrenaletomierten Tieren eine mittlere Transplantatüberlebenszeit von 12,7 Tagen erreicht.

Bei intakten Tieren führt auch der Aldosteronantagonist, Spirolactone, zu einer verzögerten Abstoßung. Um Hinweise für den Wirkungsmechanismus zu erhalten, wurde seine transplantatverlängernde Wirkung auch an adrenaletomierten Tieren überprüft, zumal von BAETHMANN und KOZCOREK die Hypothese diskutiert wird, daß dieser Aldosteronantagonist über die Induktion eines sekundären Hyperaldosteronismus, immunsuppressiv wirkt. Die Befunde an den adrenaletomierten Ratten stützen diese Hypothese, denn hier führt Spirolactone zu keiner Verzögerung der Abstoßung.

Weitere wesentliche Befunde konnten an den mit ALS und den Steroiden, Aldosteron und Prednisolon behandelten adrenaletomierten Ratten erhoben werden.

Bei dieser Versuchsreihe zeigte es sich, daß das hochwirksame Immunsuppressivum ALS, keine Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit, sondern im Vergleich zu den nur mit Steroiden behandelten adx Ratten eine Verkürzung bewirkt. Es ergibt sich somit die Frage, wie dieser Befund, der möglicherweise eine Aktivierung der Immunreaktion durch ALS, also eine Wirkungsumkehr bedeutet, zu erklären ist. Es konnte von JEEJEEBOY (41) gezeigt werden, daß die Wirksamkeit des ALS an eine normale Nebennierenfunktion gebunden ist, denn er konnte mit ALS, trotz Cortisoninjektion, bei adx Ratten keine Lymphopenie erzeugen. Ähnliches berichtete LANCE (49) von adx Mäusen, bei denen nach ALS ein rascher Wiederanstieg der Zahl der langlebigen (recirculating) Lymphozyten zu beobachten ist.

Folgende Möglichkeiten der Erklärung bieten sich deshalb an:

1. Die zugeführten Steroiden können allein nicht die vollen Nebennierenrindenfunktion übernehmen.
2. Die Nebennierenmarkhormone Adrenalin, Noradrenalin haben eventuell Anteil an immunologischen Vorgängen. Dies erscheint jedoch unwahrscheinlich, da mehrere Autoren nachweisen konnten, daß diese Hormone das immunologische Geschehen nicht beeinflussen (20, 33, 64).

3. Die unphysiologischen Schwankungen des Steroidspiegels bei nur zweimaliger Injektion am Tag wirken sich negativ auf die Transplantatüberlebenszeit aus, da durch den Abbau der Steroidhormone kein ausreichender Wirkspiegel aufrecht gehalten werden kann. Aber auch dies erscheint unwahrscheinlich, da bei alleiniger Steroidzufuhr ein sicherer transplantatverlängernder Effekt nachweisbar ist.

Diese Faktoren würden auch nur eine Unwirksamkeit des ALS nicht aber die Wirkungsumkehr bei den adx Tieren erklären. Eine Möglichkeit der kausalen Erklärung der vorliegenden Befunde könnte aus einer Untersuchung von CINADER et al. (18) hervorgehen. Diese Autoren konnten nachweisen, daß ALS eine immunsuppressive, komplementunabhängige Komponente und eine komplementabhängige, cytotoxische Komponente besitzt, die gegen das Transplantat gerichtet ist und in Anwesenheit von Komplement zu einer beschleunigten Abstoßung führt. Wenn sich nun tatsächlich zeigen läßt (3), daß die verfügbare Komplementmenge in bestimmter Weise mit der Höhe des Nebennierenhormonspiegels korreliert, d.h., sich umgekehrt zu diesem verhält (3), wäre die Erklärung gefunden: Fehlen die Nebennieren, und ist somit viel Komplement verfügbar, so überwiegt die gegen das Transplantat gerichtete Komponente. Bei Zufuhr von Nebennierensteroiden und der daraus folgenden Verringerung der Komplementmenge kommt es dann in gleichem Maße zum Überwiegen der immunsuppressiven Komponente. Neben dieser Hypothese, die durch ihre Schlichtheit besticht, spielen aber sicher auch weitere Faktoren eine Rolle, so z.B. der von LANCE (49) mitgeteilte rasche Wiederanstieg der langlebigen Lymphozyten nach ALS bei adx Mäusen. Da nach heutiger Anschauung diese Lymphozytenpopulation für die Antigenerkennung und Transplantatabstoßung verantwortlich gemacht wird, scheint hier ein Zusammenhang möglich zu sein, zumal bekannt ist, daß ALS Zellen dieser Population spezifisch zerstört.

So erhebt sich die Frage, ob ALS, wie bei intakten auch bei adx Tieren Lymphozyten zu zerstören vermag? Dies wurde mit dem zytotoxischen Test überprüft. Hierzu wurden Lymphozyten von intakten (Kontrolle) und adx Ratten in vitro mit ALS inkubiert. Anschließend wurde mit einer Vitalfärbung (Try-

panblau) der Prozentsatz der überlebenden Zellen ermittelt. Bei diesem Test zeigten die Lymphozyten von intakten und adrenaletomierten Ratten kein unterschiedliches Verhalten, sodaß angenommen werden kann, daß auch in vivo bei den adx-Ratten Lymphozyten zerstört werden. Dies bestätigt die Befunde und die Hypothese über die Toxizität des ALS und des Lymphknotenhomogenats, führt jedoch nicht zu einer Erklärung der reziproken ALS-Wirkung bei adx-Tieren. Diese könnte neben den schon erwähnten Faktoren möglicherweise auch durch eine überschießende Gegenregulation des lymphatischen Systems verursacht werden. Dabei könnte zwei Faktoren eine Bedeutung zukommen:

1. der Hypertrophie des lymphatischen Gewebes in Folge der Adrenaletomie (29)
2. bei adx-Tieren führt der Antigenreiz des ALS zu einer überschießenden Immunantwort, da die auch beim intakten Tier beobachtete Stimulierung des lymphatischen Gewebes (36, 37) ungehemmt durch die Gegenregulation der Nebennierenrinde ablaufen kann. Für die Annahme, daß die beobachtete Wirkung des ALS von der Fähigkeit der Nebenniere Steroide zu sezernieren abhängt, spricht die Tatsache, daß sich nach Zufuhr hoher Dosen Prednisolon oder Aldosteron (Kollektiv F, J) die Transplantatüberlebenszeit adrenaletomierter Tiere denen intakter ALS-behandelter, angleicht. Diese enge Beziehung zwischen ALS-Wirkung und der Nebennierenrinde könnte erklären, warum ein Serum oder Seren mit vergleichbaren in vitro Eigenschaften unterschiedliche in vivo Wirkungen, hinsichtlich der Transplantatüberlebenszeit haben (87), denn auf Grund der erhobenen Befunde ist es denkbar, daß sich individuelle Unterschiede der Reaktionslage der Nebennierenrinde in unterschiedlichen Transplantatüberlebenszeiten manifestieren; ein weiterer Grund bei immunsuppressiver Therapie ALS mit Nebennierensteroiden zu kombinieren.

Da die Therapie mit Glukokortikosteroiden erhebliche Gefahren für den Patienten in sich birgt, scheint es bedeutsam, daß auch Aldosteron in ähnlicher Weise wie Glukokortikosteroide immunsuppressiv wirkt ohne die gleichen Nebenwirkungen zu verursachen, deshalb kann man bei der Therapie die Gluko-

kortikoidkomponente zugunsten von Aldosteron reduzieren, ohne einen Wirkungsverlust befürchten zu müssen. Tatsächlich konnte KOZCOREK (46) mittlerweile erste Erfolge bei der Behandlung von Autoaggressionskrankheiten (Sklerodermie) und Abstoßungskrisen bei nierentransplantierten Patienten mit Aldosteron und dessen Antagonisten, Spironolacton erzielen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung konnte folgende Zusammenhänge zwischen der Wirkung des Antilymphozytenserums und der Nebennierenrinde aufzeigen.

1. ALS wirkt bei adrenaletomierten Tieren, im Gegensatz zu intakten, toxisch. Diese Toxizität scheint keine primäre Eigenschaft des Serums, sondern eine Folge seiner lymphozytenzerstörenden Wirkung zu sein.
2. Diese Auswirkungen des Serums bei Adx-Tieren lassen sich sowohl durch das Mineralcorticosteroid, Aldosteron, wie auch durch das Glucocorticosteroid, Prednisolon, verhüten.
3. Die Adrenaletomie hat allein keinen Einfluß auf die Transplantatüberlebenszeit. Werden adrenaletomierte Tiere jedoch mit immunsuppressiv wirkenden Dosen Prednisolon behandelt, so ist hierbei die Transplantatüberlebenszeit kürzer wie bei gleichbehandelten intakten Tieren. Unter alleiniger Aldosteronbehandlung war dies nicht zu beobachten; sie führte bei intakten und adrenaletomierten Tieren zu nahezu identischen Ergebnissen.
4. Die ALS-Wirkung auf die Transplantatüberlebenszeit ist bei den Adx-Tieren wegen der Toxizität des ALS nur unter gleichzeitiger Substitution von Nebennierenrindenhormonen zu beobachten. Trotz der Zufuhr von immunsuppressiv wirksamen Corticosteroiddosen ist bei Adx-Tieren unter ALS-Behandlung eine deutliche Verkürzung der Transplantatüberlebenszeit, verglichen mit intakten Tieren, zu verzeichnen.
5. Mit Erhöhung der zugeführten Steroidmengen steigert sich unter ALS-Behandlung bei Adx-Tieren die mittlere Transplantatüberlebenszeit. Es muß deshalb auch bei intakten Tieren, eine enge Beziehung zwischen Nebennierenfraktion und der ALS-Wirkung angenommen werden.
6. Die Bildung humoraler Antikörper wird durch Aldosteron nicht beeinflußt.

- 9 Berenbaum M.G. Immunosuppressive Agents
Brit.med.Bul. 1965 Vol. 21 No 2, 140

- 10 Betel J., Appelmann A.W.M., Balner H.
The Localization of the Immunosuppressive activity in Horse-anti-Monkey Lymphocyte Sera.
Transplantation Vol. 9 No 4, 1970, 431-435

- 11 Billingham, Krohn, Medawar
The Effect of Cortisone on the survival of skinhomografts in rabbits
Brit.Med.J. 1951, 1, 1157

- 12 Biro Laszla, Gyla Csaszar
Die Entstehung und Verhütung eines Ulcus bei Ratten durch verschiedene Nebennierensteroido.
Z. ges. Inn. Med. 24 No 5, 154 (1969)

- 13 Brendel W., Pichelmayr, R., Zenker R.
Heterologous ALS for Immunosuppression in Organ Transplantation.
German med.monthly Vol.XII 495, 1967

- 14 Brendel W., Land W. Überraschende Ergebnisse durch i.v.Therapie mit ALS bei Organtransplantationen.
Dt.med.Wochenschrift 1969 No 48, 1-12

- 15 Brendel W. Intravenous use of high Dosage of ALS
Laval medical Vol. 41, Fev. 1970, 255-259

- 16 Bücherl E.S. Immunologische Aspekte der Organtransplantation
Bayer, Therapeutische Berichte 2/69

- 17 Cade, Robert, Theresa Perenich
Sekretion of Aldosterone by rats
Am.J.Phys. 208, 5, 1965, 1026

- 18 Cinader B., Jeejeeboy H.F., Koh S.W., Rabbat A.G.
Immunosuppressive and Graft-Rejecting Antibodies in heterologous Antilymphocytic Serum.
The Journal of Expt. Med.
Jan. 1. 1971, Vol. 133, No 1, pp 81-99
- 19 Cohen E.P., Meyer, Friedmann K.
Responses to Immunisation in the Thymus of the adult Mouse.
J.of Expt. Med. Nov. 1969.Vol 130
- 20 Pearl Crunkhorn, S.C.R. Meacock
The effect of Adrenalectomy on the Production of homocytotropic Antibody in Rats.
Immunology Vol 20, No 1, 591, January 1971
- 21 J. Grabbé
Mechanism of Action of Aldosterone
Progress in Endocrinology 1969, III.Int.Congres Mexico.
Edit.C.Gual: Excerpta Med.Foundation.
- 22 J. K. Dawborn
The effect of prolonged i.v. Infusion of Aldosterone in a normal human subject.
Med.J.of Australia 1969, 1, 1079 May 24
- 23 W.J. Dempster
The Effect of Cortisone on the homotransplanted Kidney.
Arch.int.pharmacodyn 1953 XVC No 3-4
- 24 R.Dorfmann
Biological Activity of Topical Steroids.
British J.Derm. 1970, 82, Supplement 6, 45
- 25 T.F.Dougherty, M.L. Berliner, Schneebeli, DL, Berliner
Hormonal Controll of Lymphatic Structure and Function.
N.Y.Ann.Acad.Sci. 113, II, 1964, 825

- 26 J. Drews, L. Wagner The effect of prednisolone injected in vivo on
RNA-Polymerase activities in isolated rat
thymus nuclei.
Europ.J.Biochem. 13/1970:231-237
- 27 Dulce Der Einfluß von Aldosteron und Hypophysenhin-
terlappenhormon auf den zellulären Elektrolyt
und Wasserhaushalt.
Elektrolyt Kolloquium 1960, Kassel, Melsun-
ger Med. u. Pharm.Mitteilungen, Heft 93
- 28 Edelmann J.S. Intracellular Action of Aldosterone on Sodium
Transport.
Progress in Endocrinology 1969, III.Int.Con-
gress Mexico
Edit.C.Gual: Excerpta Med.Foundation
- 29 Elvis, Michael W. The Lymphocytes.
Lloyd-Luke LTD
49 Newman Street, London 1966
- 30 Everett N.B., M.Roy Schwarz, Ruth W.Taylor, W. Perkins
Observations relative to the mechanism of
action of antilymphocyte serum.
Federation Proceedings Vol. 29 No 1 1970
212-219
- 31 Field E.J., Cook D.B. Stress effect of antilymphocyte serum.
Brit.Med.J. 1969, 2, 5651, 227
- 32 Fruton J.S., Simmonds S.
The hormonal controll of metabolism.
General Biochemistry J.Wiley a.Son, Inc.NY
1958 2. Edition 946
- 33 Geldanowski J., Zak A. Studies on the action of Mineralotropic Drugs
on the Transplantation Reaction.
Arch,Immuno et Th, ex 1968, 16, 910

- 34 Gilder H., Moody F.G. Aldosterone effect on canine gastric juice.
Proc.Soc.Exp.Biol. 121, 9.3.1966
- 35 Glader E., Walter A.Rambach, Howard L. Alt
Observations on the Effect of Testosterone and
Hydrocortisone on Erythropoiesis
N.Y.Ann.Acad.Sci. 149, 1968/383
- 36 Graff R.J., Lappe M.A., Snell G.D.
The influence of the gonads and adrenal Glands
on the Immun Response to Skin grafts
Transplantation 1969 Vol 7 No 2; 105
- 37 Gray J.G., Monaco A.P., Wood M.L., Russel O.S.
Studies on Heterologous Antilymphocyte Serum
in mice.
J. of Immunology Vol.96 No 2, 1966, 217-228
- 38 Hayasaki, H., I.M.Howard
Mechanism of Action of D-Aldosterone in
Endotoxin shock
Surgery Nov 1963, Vol. 54 No 5, 761
- 39 Hirschowitz B.J., Streeten D.P., London J.A., Pollard H.M.
Effects of 8 hour i.v. Infusion of ACTH and
Adrenocortical Steroids in normal man basal
gastric Secretion and Plasma and urinary
Pepsinogen.
J.Clin.Invest 36, 117 (1957)
- 40 W.Jungblut, J. Hätzl, E.R. Descombre, E.V. Jensen
Über Hormonrezeptoren.
Die oestrogenbindenden Prinzipien der Erfolgs-
organe.
18.Kolloquium der Gesellschaft für phys.Chemie,
Mosbach.
Wirkungsweise der Hormone. Springer, Berlin,
Heidelberg, N.Y. 1967

- 41 Jeejeeboy H.F., Vela Martinez
Studies on the mode of action of heterologous
ALS.
Transplantation Vol 6. No 2, 1968, 149
- 42 Jenkins and N.H.Kemp Metabolism of Cortisol by Human Leukemic
Cells.
J.of Clinical Endocrin. and Metabolism Vol 29
No 9, 1969 1217-1221
- 43 Keho J.M., G.Lust, W.R. Beisel
Lymphoid tissue-corticosteroid interaction:
An early effect on both Mg and Mn activated
RNA polymerase activity.
Biochimica et Biophysica Acta 174, 1969,
761-763
- 44 Kittinger G.W., Bernard C., Wexla B, Miller B.F.
Effect of Aldosterone Antagonism in vitro Pro-
duction of Aldosterone & Corticosterone in Rats.
Proc.Soc.Exp/Biol.Med. 1960 Vol. 105 394
- 45 Kleinfelder, Husmann F. Der Metopirontest in der Diagnose von Erkrank-
ungen der Hypophyse und der Nebennierenrin-
de.
Dt.Arch.für klin.Medizin 208, 227-251 (1962)
- 46 Kozcorek K.H. Persönliche Mitteilungen
- 47 Krohn P.L. The Effect of Steroid Hormones on the Survival
of Skin homografts in the rabbits.
J.Endocrin. 1954 1, 78-82
- 48 Krohn P.L. The Effect of ACTH on the Reaction to Skin
Homografts in Rabbits.
J. Endocrin 1954 11, 71-77

- 49 Lance E.M., Medawar P.B. Nehlsen S., Cooper S., Gunn A.
Synergistic Effects of ALS and Hydrocortisone
on Lymphoid populations.
Symp.Ser. in Immunbiol.Standardization, Vol 16
- 50 Lance E.M.
Discriminative Action of ALS on cell-mediated
Immunities.
Int.Symp.on Pharmacological treatment in or-
gan and tissue transplantation. Milan 1969
- 51 Land W., Seifert J., A. Fateh Moghadan, U. Hopf, W. Brendel
Induction einer Immuntoleranz gegen Pferde
Ig G beim erwachsenen Hund
Zeitschrift exp.Med, 151, 117-137, 1969
- 52 Land W., R Rudolph, W. Brendel
In vitro Wirkung eines heterologen ALS auf
Lymphozyten der Ratte, eine elektronenmikros-
kopische Studie.
Blut Vol XV III S 1-12 1968
- 53 Land, W. E. Frick, W. Brendel, R. Roscher, R. Pichelmayer
Experimentelle allergische Encephalitis, ein
Modell zur Prüfung der Wirksamkeit eines
heterologen ALS auf die celluläre Immunreak-
tion.
Langenbeck's Archiv für Klin.Chirurgie Bd.
222, 525 1968
- 54 Land W., Frick E., Roscher R., Baethmann A., Brendel W.
Wirkung eines heterologen ALS auf die experi-
mentelle, allergische Encephalitis.
Klin.Wochenschrift 47 633-40 1969

- 55 Land W.
Wege der Immunsuppression
Wiederbelebung u. Organersatz, Band 4
Heft 49-61 1967
- 56 Laragh J.H., Scaly J.H., Newton M.A., Ledingham J.G.
Aldosterone and Renin Secretion in Hypertensive Disease: Observations on the effect of ACTH and Cortisol Administration
Progress in Endocrinology 1969,
III. Int.Congress Mexico
Edit. C.Gual: Excerpta Med. Foundation 1969
- 57 Levey R.H., Medawar P.B.
Nature and Mode of Action of Antilymphocyte Antiserum
Prog.Nat.Acad.Sci. 56, 1130, 1960
- 58 Levey R.H., Medawar P.B.
Some Experiments on the actions of ALS
N.Y.Ann.Acad.Sci. 129 (1966) 164
- 59 Levine M.A., Claman H.N.
Bone Marrow und Spleen Dissociation of Immunologic Properties by Cortisone
Science 13. March 1970 Vol 167
- 60 Lundin P.M., Schelin U. The Effects of Steroids on the Histology and Ultra Structure of Lymphoid tissue.
Path.cur.Vol 4 No 1, 58, 1969
- 61 Medawar P.B., Sparrow E.
The effect of adrenocortical Hormones, Adrenocorticotrophic Hormones and Pregnancy on Transplantation immunity in mice.
J. Endocrin. 1956 14, 240-256

- 62 Miller J.J., Code L.J. Resistance of Long.Lived Lymphocytes and Plasmacells in Rat Lymphonodes to treatment with Prednisone, Cyclophosphamid and Mercaptopurine and Actinomycin D.
J.Exp.Med. Vol 126 No 1, 109-125
- 63 Morgan J.A. The influence of cortisone on the survival of Homografts of Skin in The Rabbit.
Surgery Vol. 30, 1951
- 64 Pelczarska A., Gioldanowsky J., Michalski, Z.
Studies on Hormonal Regulation of Graft Immunity.
Arch.Immunol.et Therapiae et Exp. 1968, 16.
644, 1968
- 66 Pichelmayr R., Ph.Mikaeloff, Messmer K., Rassat J.P., Bond J., Tidow G., A.Fateh Moghadam, Junghans M., Brendel W.
Homologe Lebertransplantation beim Hund unter immunsuppressiver Behandlung mit ALS.
Zeitschrift f.ges.exp.Medizin 146, 261-74 1968
- 66 Pichlmayr R. Herstellung und Wirkung heterologer Antihundelymphozytenserien.
Zeitschrift ges.exp.Medizin 163, 161-226, 1967
- 67 Pichlmayr R., Brendel W., Zenker R.
Erfahrung mit heterologem ALS beim Menschen.
Mü.Med.Wochenschrift No 5 1968, 893-898
- 68 Pospisil M., Placek V.C., Zakopalowa
The short term effect of Adrenalectomy on Erythropoiesis in fasted mice.
Acta Endocrinologica 63 (1970) 634-642

- 69 Prindull G., Hotes C., Meyer H.J., Richtering J.
Behandlung einer Autoimmunerkrankung mit
ALS in Kombination mit Prednisolon, Azathio-
prin, Aldosteron und Spirolacton
Dt.Med.Wochenschrift No 35. 28.August 1970,
1781-1786
- 70 Rasche B., Ulmer W.T. Über die Wirkung der Glucocorticoide u. der
Mineralcorticoide auf den Stoffwechsel u.
Wachstum von Zellen mesenchymalen wie
epithelialen Ursprungs
Z.ges.exp.Med. 152, 42-55 1970
- 71 Ridley A. The Effect of Cyclophosphamide and Antilympho-
cytic Serum on Cellular Reactions to Homolo-
gous Skin Implanted into Brain.
Acta neuropath. 15. 351-358 1970
- 72 Ridley A. Survival of Guinea pig skin grafts in the Brain
of Rats under treatment with ALS.
Transplantation Vol. 10, No 1. 1970
- 73 Salti J.S., Stiefel M., Ruse L., Laidlow J.C.
Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism
Progress in Endocrinology 1969, III. Int.
Congress Mexico.
Edit.C.Gual: Excerpta Med. Foundation 1969
- 74 Shawn Schapiro,
Milton Huppert Neonatal Cortisol Administration and Immuno-
logical Impairment in the adult rat
Pro. of.soc.Exp.Biol Med 1967 Vol 124 744-
746
- 75 Seyle H. Prevention of indomethacin induced intestinal
ulcers by spirolactone and norbolethone
Canadian J. of Physiol. and Pharmacol. Vol 47, .
981. 1969

- 76 Sekeris C.E. Increased Template Activity of Chromatin: A first step for the expression of hormon action
Progress in Endocrinology 1969
III. Int.Congress Mexico
Edit.C.Gual: Excerpta Med.Foundation 1969
- 77 Sekeris C.E. Wirkung der Hormone auf den Zellkern
18.Mosbachbacher Colloquium der Gesellschaft
für phys. Chemie. Wirkungsweise der Hormone.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1967
- 78 Seubert Cortisol als Enzyminduktör mit besonderer Berücksichtigung der Gluconeogenese.
18. Mosbacher Colloquium der Gesellschaft
für phys. Chemie, Wirkungsweise der Hormone.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1967
- 79 Simmons R.L., Ozerkis A.J., Hoehn R.J.
Antiserum to lymphocytes. Interactions with
chemical Immunosuppressants.
Science Vol 160 1968 June 7 1127
- 80 Staß, P. Dissertation, München (in Vorbereitung)
- 81 Steffen Allgemeine und experimentelle Immunologie
und Immunpathologie.
Thieme Verlag 1968 1. Auflage
- 82 Sparrow, E. The Effect of Cortisone Alcohol and ACTH on
Skin-Homografts in the Guinea Pig.
J.Endocrin. 1954, 11, 57-65
- 83 Todd R.S., Laine I.B., Singh L.M., Vega R.E., Heider, L.,
Howard I.M. Effects of Aldosterone on the Prolongation of
Renal Homotransplants in Dogs.
Surgery, Gyn. & Obst. 1964, Vol 119, p. 758-62

- 84 Tomkins, G.M., Thompson E.B.
Hormonal Control of Protein Synthesis at the
Translational Level.
18. Mosbacher Colloquium der Gesellschaft
für phys. Chemie. Wirkungsweise der Hormone.
Springer Berlin, Heidelberg, New York 1967
- 85 Weil R., Simmons R.L. Combined Immunosuppression for Canine Renal-Allograft-Prolongation ALS plus Prednisolone or Azathioprine .
Ann. of Surgery Vol 167 No 239 1968
- 86 Woodruff M.F.A. The Transplantation of Tissues and Organs.
Charles C. Thomas, Springfield, III
- 87 Woodruff M.F.A. Antilymphocytic Serum and Its Mode of Action
Transplantation Proceedings, Vol III, No 1,
March 1971
- 88 Yates, F.E., Leeman, S.E. Glenister D.N., Dallmann M.F.
Interaction between Plasma Corticosteron Concentration and Adrenocorticotropine releasing Stimuli in the Rat: Evidence for the Reset of an Endocrine Feed-Back-Controll.
Endocrinology 69, 67, 1961
- 89 Zunker A.O. Survival of Skin Homografts in Adult Mice
after combined Thymectomy-Splenectomy and Steroid Therapy.
Proc. Soc. expt. Biol. et Med 118 (1965) No 2

Herrn Prof. Dr. W. Brendel gilt mein Dank für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut.

Herrn Dr. A. Baethmann danke ich für die Einführung in die Thematik, für wichtige Hinweise bei der Durchführung der Arbeit und der Durchsicht des Manuskripts.

Mein besonderer Dank für tätige Mithilfe gilt Herrn Zahn, Frl. Schülgen und Frl. Brons.

Lebenslauf

Am 19.1.1948 wurde der Verfasser als zweites Kind des Chirurgen Dr. med. R. Kiffner und dessen Ehefrau Liselotte, geb. Biedermann in Wertheim geboren.

Von 1954 bis 1958 Besuch der Volksschule Wertheim.

Von 1958 bis 1966 Besuch des Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasiums (Wertheim)
1966 wurde dort das Abitur abgelegt.

Von 1966 bis 1969 Vorklinisches Studium in Erlangen

1967 wurde dort das Vorphysikum und 1969 das Physikum abgelegt.

Im Sommersemester 1969 klinisches Studium in Erlangen.

Seit dem Wintersemester 1969 Fortsetzung des klinischen Studiums an der Universität München.

Famulaturen an der Kinderchirurgischen Abteilung des von Haunerschen Spitals in München und an der Inneren Abteilung des städt. Krankenhauses, Ingelheim/Rhein.

